

## **Fejlesztési rendellenességek antenatalis diagnosisa az I. és II. trimesteri ultrahangvizsgálatokkal**

**Dr. Tankó András**

Bács-Kiskun megyei Hollós József Kórház, Kecskemét

### **A congenitalis anomáliák megelőzésére jelenleg négy út kínálkozik:**

I. Elérni, hogy az egyén ne örökítsen betegséget előidéző géneket. Ezt szolgálja a genetikai tanácsadás. Szóba jövő lehetőségek: fogamzásgátlás (reverzibilis, irreverzibilis), örökbefogadás, heterológ inseminatio, az asszisztált reprodukció egyéb módszerei.

II. Az ivarsejtek a fogamzás előtt, illetve a zygota a terhesség alatt ne károsodjék, sőt biztosítva legyen minden kedvező körülmény az egészséges fejlődéshez (vírusok, ionizáló sugárzás, gyógyszerek, kemikálék és egyéb károsító tényezők elhárítása, rubeola védőoltás, terhesgondozás, a szociális és egészségügyi helyzet javítása stb.).

III. Megpróbálni minél korábban kezelni a hibás génikus anyagot örökölt és/vagy méhen belül károsodott magzatot (praenatalis és újszülöttkori diagnosztika, szűrések és terápia).

IV. Amennyiben a betegség, ill. a rendellenesség olyan súlyos, hogy kezelése kilátástalan, úgy indokolt terhességmegszakítást javasolni (vetélés- ill. koraszülés-indukció) (36).

Mivel jelenleg a primer prevenció (I. és II. pont) tekintetében szerények a lehetőségeink, ezért minden erőnket a másodlagos megelőzésre (III. és IV. pont) kell fordítanunk.

A magzati anomáliák korai diagnosztikája számos előnnyel szolgál. Az életképtelenséget eredményező vagy az életminőséget súlyosan rontó rendellenességek esetében korábban kerülhet sor a terminálásra. Ennek következtében a beavatkozás könnyebben kivitelezhető, kevesebb műtéti szövődémmel kell számolnunk. A korai abortus a gravida és a család számára kisebb pszichés megterhelést jelent, és a terhességmegszakítás egyébként sem könnyű döntése a magánélet keretei között marad. Az sem elhanyagolható szempont, hogy a reprodukciós várakozási idő is rövidebb, mint a második trimesteri terminálás esetén.

A korrigálható magzati rendellenességek esetében a korai diagnosis időnyereséget jelent, ami lehetővé teszi kiegészítő vizsgálatok elvégzését, intrauterin beavatkozásokat, a szülés alatti és utáni teendők tervezését, szervezését.

A magzati ultrahangvizsgálat az anyai szérumbiokémiai markereinek analízise mellett a nem invazív praenatalis diagnosztika legfontosabb eszköze. A modern nagyfelbontású ultrahangkészülékek egyedülálló lehetőséget nyújtanak arra, hogy az embryo, majd a magzat fejlődését, differenciálódását, valamint a normális és kóros anatómiai viszonyait tanulmányozzuk. A transabdominalis és a transvaginalis módszer eredményességét összehasonlító tanulmányok szerint a 12.-13. terhességi héten a magzati anatómia részletes tanulmányozása transabdominalis technikával az esetek 72%-ában, a transvaginalis módszerrel 82%-ban vált lehetővé. Olykor azonban a legjobb eredményt a két módszer kombinációja hozta (4).

Nagy frekvenciás vizsgálófejekkel (20 Mhz) történtek próbálkozások a magzat intrauterin sonographiás vizsgálatára is, mely lehetővé tette a magzati anatómia még



korábbi és még részletesebb vizualizációját, de a módszer elterjedésének invazív mivolta szab gátat (15).

A koraterhességi ultrahangvizsgálatot kezdetben a terhességi kor meghatározása céljából vezették be. Az elmúlt évtized folyamán egyrészt az ultrahangkészülékek felbontóképességének jelentős javulásának, másrészt a transvaginalis sonographia bevezetésének köszönhetően lehetővé vált a normál magzati anatómia leírása és a magzati rendellenességek jelentős részének első trimeszteri diagnosisa. Esetenként már ekkor olyan anomáliák gyanúja merülhet fel, melyek későbbi terhességi korban kerülnek igazolásra.

A magzati structuralis anomáliák jelentős része kifejlődik az első trimeszter végére. Az első trimeszteri vizsgálatok eredményessége függ az ultrahangkészülék felbontóképességétől, a vizsgáló gyakorlottságától, de ezen felül sonoembryológiában való jártasságra, az egészséges magzat ultrahang-anatómiájának és a különböző rendellenességek jellemző lefolyásának pontos ismeretére és megértésére is szükség van.

### **Az embryo ultrahang-anatómiája:**

Az ultrahangkészülékek felbontóképességének és a transvaginalis technika megjelenésének köszönhetően már az első trimeszterben lehetőségünk van az embryo, majd a magzat szerveinek anatómiai igényességű vizsgálatára. Az ultrahang diagnosztika ezen területe „sonoembryológia” néven vált ismertté.

Az embryo 2-4 mm-es nagyságban válik láthatóvá a gestatio 6. hetében (post menstruationem 42. nap). Ekkor a szívtelep pulsatioja is megfigyelhető. Az embryopajzs embryohengerré formálódása a 7. hét végére lehetővé teszi a cephalikus pólus elkülönítését a még nem differenciálódott cysticus képlet, a telencephalon ábrázolódásával és az alsó végtagbimbók megjelenésével.

A 8. héten (56-62. nap) már differenciálható az embryo testének mellső és hátsó kontúrja. Láthatóvá válik a köldökzsinór és a 8-12. hét között az úgynevezett középbél herniatio. Ennek magyarázata az, hogy a középbél 270°-os rotációja során a köldökzsinór kezdeti szakaszába herniálódik. Az ultrahangvizsgálat során a köldökgyűrű közelében a köldökzsinór echodús megvastagodását látjuk. Élettani viszonyok esetén a terhesség 12. hetére a belek újra a hasüregbe húzódnak vissza. Az embryo sagittalis metszetében az előagyhólyag részei (telencephalon, diencephalon, mesencephalon) elkülöníthetők.

A 9. héten (63-69. nap) az embryo 25-35 mm-es nagyságú, a végtagok teljes hosszukban és aktív mozgásuk közben tanulmányozhatók. Láthatóvá válik a falx cerebri és a plexus choroideusok, egyre jobb eséllyel azonosíthatók az agyhólyagok, valamint az arckoponya struktúrái.

10. hét: Időnként már megjelenik a folyadékkal telt gyomorhólyag, mind hossz- mind harántmetszetekben jól megítélhető az embryo kontúrja, illetve annak folytonossága, épsége. Az ujjak megszámlálhatók. A 11. héttől szerencsés esetben már a szív négyüregi síkja is ábrázolható.

A terhesség 12. hetétől az embryo szerveinek differenciáltsága és mérete alapján azok ultrahangvizsgálata már a megszokott és elvárható részletességgel kivitelezhető. A koponyacsontok csontosodási magjának megjelenésével a koponya és az arckoponya, azok kontúrja, épsége vizsgálható. Szerencsés esetben a szemlencsék is ábrázolódnak. Az intracranialis képletek közül látható a falx cerebri és a plexus choroideusok, melyek pillangó alakban kitöltik a tág oldalkamrákat, mintegy uralva a koponya harántmetszeti képét. A nyak, a törzs és a végtagok kontúrja haránt- és hosszmetsetben egyaránt

könnyen elemezhetők. A gerincet alkotó csigolyák csontosodási magvainak párhuzamos vonalba rendezettsége, physiologiás görbülete, a medenceöv, a bordák és a végtagok csontjai jól ábrázolhatóak. A rekeszizom, a hasi szervek közül a folyadéktartalmú gyomor, a vesék és a húgyhólyag azonosíthatóvá válnak. A szív helyzete, nagysága megállapítható, négyüregi síkja azonban csak ritkán értékelhető (53, 54).

### **I. ultrahang-szűrővizsgálat**

Időpontja a 12-13. terhességi hét. A szervképződés befejeződése után, a terhesség első harmadának végén a megnövekedett felbontóképességű transvaginalis vizsgálófej alkalmazásával lehetőség nyílik arra, hogy a magzati fejlődés kóros állapotaira utaló jelek felismerésre kerüljenek.

#### **Az I. szűrővizsgálat protokollja**

- A magzat(ok) száma
- Lepény elhelyezkedése, köldökzsinór (erek száma)
- Amnion (feszés vagy lebeg), chorionicitás (ikerterhesség esetén)
- Koponya, nyaki regio (NT), gerinc
- Szív (elhelyezkedés, üregek)
- Hasfal, rekesz
- Gyomor, belek (echogenitás)
- Vesék, húgyhólyag
- Végtagok
- Biometria (CRL esetleg BPD, OFD, HC, APD, TAD, AC, FL)
- A terhességi kor megállapítása

Ennek a szűrővizsgálatnak különös jelentősége van a chromosoma-rendellenességre utaló ultrahang gyanújelek felismerése szempontjából. Ismert, hogy az anyai életkor előrehaladtával a magzati aneuploidia kockázata exponenciálisan növekszik, ezért általánosan elfogadott gyakorlat szerint 35 év felett minden terhes nő számára felajánlandó az invazív beavatkozással járó chromosomavizsgálat. A 35 év feletti szülők aránya azonban csak 6-7%, így ezt a gyakorlatot követve az összes 21-trisomiás esetnek csupán 25%-át tudjuk felismerni. A Down-kóros magzatok döntő többsége, 75%-a ugyanakkor a 35 év alatti anyáktól származik, hiszen ők alkotják a terhespopulatio 93-94%-át. Ezen nagyszámú terhescsoportban mindenki számára elvégezni a chromosoma-analysist szakmai és anyagi megfontolások alapján sem indokolt. Ezért van nagy jelentősége annak, hogy a terhesség első trimeszterének végén végzett ultrahang-szűrővizsgálattal a tarkótáji folyadékgyülem („nuchal translucency”: NT) vastagságának mérése ( $>3$  mm) alapján már sokszor korán kiszűrhető egy olyan kisebb, a chromosoma-rendellenesség tekintetében fokozott kockázatú csoport, akiknél már indokolt a magzati karyotipizálás elvégzése.

Az NT mérése mellett egy újabb megközelítést jelent a ductus venosus áramlási görbéjének vizsgálata. A trisomia rizikóját növelő tényezőként értékelendő a pulzatilitási index (PI) emelkedése, ill. a pitvarcontractio alatti hiányzó vagy retrográd áramlás (2). Ugyancsak új megfigyelés, hogy az orrcsont hiányának igazolása szintén jelentősen növeli a chromosoma-rendellenesség kockázatát (33).



A tarkótáji folyadékgyülem szűrése révén a szívfejlődési rendellenességek és a csontvázrendszeri dysplasiák jelentős része, valamint számos genetikai syndroma is korán felismerésre kerülhet. Mindemellett fény derülhet néhány – nyaki folyadékgyülem nélküli – durvább morfológiai eltéréssel járó strukturális anomália (pl. anencephalia/exencephalia) jelenlétére is (22, 31, 48, 49, 59). Ugyanakkor számos rendellenesség (pl. hydrocephalus, intrauterin retardatio) – az ekkor végzett szűrővizsgálat korlátaiból adódóan – az I. trimeszterben még nem észlelhető [10, 56].

### **Első trimeszterben felismerhető fejlődési rendellenességek**

#### ***Velőcsőzáródási rendellenességek:***

A velőcső záródása a terhesség utolsó mestruatiótól számított 42-46. napján következik be (50), ennek elmaradása esetén a lokalizáció függvényében a következő defectusok alakulhatnak ki: exencephalia, anencephalia (acrania), iniencephalia, craniospinalis rachischisis, spina bifida.

#### **Acrania/exencephalia/anencephalia:**

Az anencephalia korai diagnózis szempontjából nagyon fontos volt az a felismerés, hogy a fent említett három kórkép ugyanazon betegség különböző stadiaiként fogható fel. Elsődleges elváltozás a koponyatetőt (calvarium) alkotó csontok fejlődésének részleges vagy teljes elmaradása (acrania). Az intrauterin fejlődés során a koponyatető hiánya miatt az amnionürben szabadon lebegő agyszövet (exencephalia) burkai az élénk magzatmozgás által okozott ismétlődő trauma, valamint a magzatvíz biokémiai hatásának eredményeként megrepednek, és így az agyállomány desintegrálódik (exencephalia). Az anencephalia az intrauterin élet során a második trimeszter korai időszakában az exencephaliából alakul ki (50). Tehát az első trimeszterben az acrania a pathognomikus jel, mely mellett az agyállomány különböző fokú desorganizáltsága figyelhető meg. Mivel az agykoponya ossificatiojának kezdete a 8-10. hétre tehető (50, 48), így a 10-12. hetet tarthatjuk a felismerhetőség legkorábbi időszakának. Egy Johnson által közölt tanulmány (24) arról számol be, hogy a 10-14. terhességi héten 100%-ra javult az anencephalia felismerési aránya, miután az ultrahang-szűrővizsgálatot végző orvosok a fentiekben említett elveket figyelembe véve az acraniát, mint első trimeszterbeli pathognomikus jelet keresték. Más szerzők az úgynevezett „Mickey Mouse-jel” szerepét hangsúlyozzák, Chatzipapas az általa első trimeszterben felismert 6 esetből 5 magzatnál figyelte meg a coronalis síkban a „Mickey-egér archoz” hasonló megjelenést (12). Ezek az eredmények jól mutatják, hogy az anencephalia megbízhatóan diagnosztizálható a terhesség első harmadában végzett ultrahangvizsgálattal.

#### **Encephalocele:**

Az elváltozás alapját egy koponyadefectus képezi, melyen keresztül az agyburkok (meningocele) és az agyállomány (encephalocele) előbortolulhat. Az esetek 75%-ában a laesio occipitalis, de létrejöhet a fronthoethmoidalis és a parietalis régiókban is. Gyakran társulhat microcephaliával, hydrocephalusszal, spina bifidával, ill. Meckel-Gruber-syndromával.





**1. ábra. Meningoencephalocele**

A diagnózisának előfeltétele a koponyadefectus kimutatása, ezért a koponyacsontok ossificatiojának kezdete (10. hét) előtt felismerése nem lehetséges (1. ábra). van Zalen-Sprock egy 11 hetes magzat occipitalis régiójában két csökkent echogenitású területet írt le. A 13. terhességi héten végzett ismételt ultrahangvizsgálat során látható volt mind a csontdefectus mind az agyállomány kitüremkedése. Az occipitalis encephalocele diagnózisát a terhességmegszakítás utáni patológiai vizsgálat is megerősítette (57).

#### **Meckel-Gruber-syndroma:**

Erre a halálos, autosomalis recessiv módon öröklődő, kórképre a következő trias együttes megjelenése jellemző: encephalocele, polycystás vese, polydactylia.

Pachi és munkatársai leírták a kórkép jellemző ultrahangjeleit egy magas-kockázatú terheseket vizsgáló tanulmányban (35). A 13. héten végzett ultrahangvizsgálat occipitalis koponyadefectust, encephalocelét és jelentősen megnagyobbodott veséket mutatott. A diagnoszt mindhárom felismert esetben megerősítette a patológiai vizsgálat. van Zalen-Sprock öt magas rizikójú érintett magzattól három esetben ismerte fel a syndromát a 11-14. héten végzett ultrahangvizsgálattal (57).

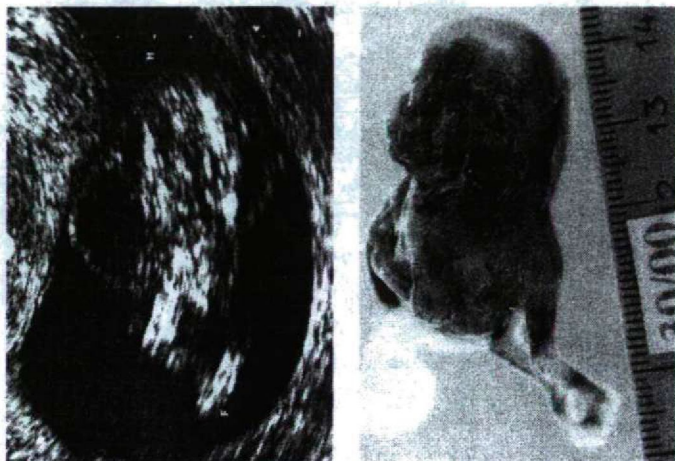
A fenti adatok alapján valószínűsíthető, hogy a kórkép korai diagnosisa az érintett magzatok többségében lehetséges, figyelembe véve azt, hogy mind a vesék, mind a koponya és az agy szisztematikus vizsgálata a rutin ultrahangszűrés részét képezi.

#### **Iniencephalia:**

Az iniencephalia („inion” görögül tarkó) a tarkótájékat és a cervicalis gerincet érintő ritka központi idegrendszeri anomalia (2. ábra). Az occipitalis csont, a cervicalis és a thoracalis csigolyák teljes vagy részleges hiánya, a maradék csontok fusiója, a csigolyafvek hiánya ill. nyitott spina bifida jellemzi ezt a rendellenességet. A cervicothoracalis gerincszakasz erősen retroflectált, a mellkas bőre az állban folytatódik, az arc felfelé tekint („csillagnéző”), a kifejezett kyphosis miatt a törzs megrövidült. Az elváltozáshoz az esetek 84%-ában társul egyéb rendellenesség (encephalocele, hernia

diaphragmatica, tüdőhypoplasia, cardiovascularis rendellenességek, gastroschisis, arteria umbilicalis singularis, thoraxdeformitás) (56, 29).

Sherer és munkatársai egy 13 hetes korban felismert iniencephaliás esetet közöltek. Az ultrahangvizsgálat során tapasztalt acrania, a fej állandó hyperextenzióban lévő helyzete ill. a spinalis dysraphia kimutatása vezetett diagnózisra. A terhesség megszakítása után végzett kórbonctani vizsgálat teljes craniorachischist és hyperextendált posíciójú cervicalis csigolyákat mutatott ki (32).



2. ábra. Iniencephalia

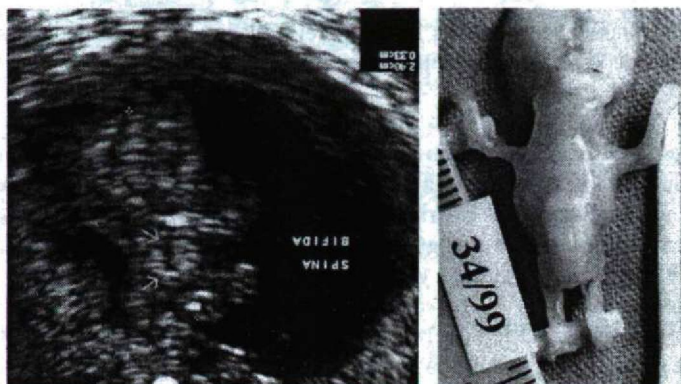
### Spina bifida:

A csontos gerinccsatornán egy vagy több csigolyára kiterjedő középvonalbeli záródási zavar a spina bifida (3. ábra). Ez a leggyakoribb központi idegrendszeri defectus, 1000 élveszületésre 0,6-3,5 eset jut. A velőcső záródása physiologiás esetben a terhesség 6. hetéig végbemegy. A csigolyák csontosodási magvai, a két csigolyaívnek illetve a csigolyatestnek megfelelően, azonban csak a 10. gestatiós héttől alakulnak ki, így a velőcső ultrahangvizsgálata ettől a terhességi kortól válik lehetővé. Braithwaite és munkatársai által végzett vizsgálat szerint a gerinc épsége a 12-13. gestatós héten transabdominalis és transvaginalis ultrasonographia együttes alkalmazásával a vizsgált esetek mindegyikében megítélhető volt (4).

Súlyossága szerint több fokozatot különíthetünk el. A legkevésbé súlyos típus esetében (**spina bifida occulta**) a kis csontdefectuson át semmilyen képlet nem boltosul elő és az elváltozást bőr fedi. Ha a laesion keresztül zsákszerű képződmény türemkedik elő, akkor **spina bifida cysticáról** beszélünk, mely lehet ép bőrrel, át nem látszó membránnal, vagy area medullovasculosával fedett. Az utóbbi és a hátyával nem fedett laesiók együttes neve **spina bifida aperta**.

Ha a csigolyaívek defectusán csak a gerincvelő burkai boltosulnak elő akkor a **meningocele**, ha az előboltosuló képlet központi idegrendszeri elemeket is tartalmaz **myelomeningocele** elnevezést használjuk. Olykor a velőlemez hosszabb szakasza nem záródik velőcsővé, a gerincvelő nyitott könyvhöz hasonlít, melyet sem csigolyaív, sem meninx nem fed (**myeloschisis**, **rachischisis**). Ha a velőcsőzáródási zavar a gerinc cranialis része mellett a koponyát is érinti, akkor **craniorachischisről** beszélünk (56).





3. ábra. Spina bifida

A 80-as években a nyitott spina bifida szűrésének legfontosabb módszere az anyai szérum AFP szintjének 16. terhességi héten végzett mérése volt, a diagnoszt a magzatvíz emelkedett AFP és acetilkolinészteráz szintje biztosította. Bár esetek egy részében az elváltozást ultrasonographiával is felismerték a vizsgálat szenzitivitása alacsony volt. Az elmúlt 15 évben a spina bifidához gyakran társuló koponya és agyi rendellenességek felismerése révén jelentősen javultak a korai ultrasonographiás diagnosis esélyei. A következő elváltozások indirekt jelként utalhatnak spina bifidára (3):

- o **ventriculomegalia**
- o **microcephalia**
- o a homlokcsontok kétoldalt kagylószerűen bemélyedtek (**citrom-jel**)
- o a hátsó koponyagödör képleteinek dislocatioja miatt a cisterna magna beszűkült a cerebellum ívelt formában ábrázolódik (**banán-jel**)

Ezen indirekt jelek nagyban segítik a spina bifida első trimeszteri diagnosisát, mivel az elváltozás direkt jelei (pl.: a gerincscsatorna „U”- vagy „V”-alakú nyitottsága) ebben a terhességi korban nehezen, csak kiterjedt laesio esetén tehetők láthatóvá az ultrahangvizsgálat során. Sebire három 12-14. terhességi hét között felismert lumbosacralis spina bifidás esetben figyelte meg a citrom-jel megjelenését (44). Hasonlóképpen Bernard és munkatársai is leírtak egy a 12. terhességi héten diagnosztizált spina bifidás magzatot, amelynél a homlokcsontok „elkeskenyedése” és az os occipitale „ellapulása” vezetett a felismeréshez (3).

Egy Hernádi által közölt vizsgálat eredményei szerint hat spina bifidás eset közül ötöt ismertek fel a 12. héten végzett ultrahang szűrővizsgálattal (19).

A fenti eredmények alapján kijelenthető, hogy az indirekt jelek segítségével a spina bifidás esetek jelentős része felismerhető már a terhesség első trimeszterében.

### Az agy fejlődési rendellenességei

#### Hydrocephalus:

A congenitalis hydrocephalus születési előfordulási gyakorisága 2/1000. Praenatalis ultrahang diagnosztikája a tágult oldalkamrák kimutatásán alapul. Normálisan fejlődő magzatokban az oldalkamrák és az echogén plexus choroideusok a terhesség 9. hetétől ábrázolódnak a harmadik és a negyedik agykamra a 10-11. héten válik láthatóvá. Az oldalkamrák és a hemispheriumok egymáshoz viszonyított aránya a terhességi korrall párhuzamos csökkenést mutat (a 12. héten 72%, míg a 14. héten 61%). Mivel a

ventriculomegalia általában csak a 14. gestációs hét után fejlődik ki, így hydrocephalus diagnosísára az esetek többségében a második trimeszterben kerül sor (32).

### **Hydranencephalia:**

Ezt a ritka, élettel összeegyeztethetetlen elváltozást a cerebális hemisphaeriumok és a falx cerebri hiánya jellemzi, a kisagy és a középagy azonban kimutatható. A rendellenességet okozhatja az arteria carotis internák ill. azok ágainak elzáródása, hosszú ideig fennálló súlyos hydrocephalus, fertőzés vagy az embryogenesis zavara.

Lin és munkatársai egy 12 hetes magzat vizsgálatakor a normálisnál nagyobb koponyában, kis hemisphaeriumokat és folyadékkal telt intracranialis teret mutattak ki, a középvonali echo azonban nem ábrázolódtott. A 18. gestációs héten megismételt vizsgálat során a magzati koponya cystikus képet mutatott, ugyanakkor a hemisphaeriumok és a falx teljes hiánya ábrázolódtott. A terminálás után végzett pathológiai vizsgálat megerősítette a hydranencephalia diagnosísát (27).

### **Holoprosencephalia:**

A velöcsö záródása után az agy három részből áll: előagy (prosencephalon), középagy (mesencephalon), utóagy (rhombencephalon). A praechordalis mesoderma inductiv hatására a telencephalon és a diencephalon elkülönülésekor a prosencephalon a fissura longitudinalis mentén kettéhasad. Az eredeti fal a mélybe süllyed, a két oldalán a hemisphaeriumok öblösödnek ki miközben az arc középvonali képletei (homlok, interorbitalis képletek, orr, felső ajak), az olfactorius és opticus bulbusok is fejlődésnek indulnak.

A praechordalis mesoderma migratiojának hiánya miatt elmarad a prosencephalon kettéhasadása, mely az anomáliák láncolatát eredményezi. Egy közös agykamra, egységes cortex, részben fusionált thalamus marad vissza, melyhez az olfactorius és az opticus bulbus, valamint arc középvonalbeli képleteinek zavart fejlődése társul (holoprosencephalia-sequentia).

Az agyféltekék elmaradt kettéválása különböző fokozatú és súlyosságú lehet. Az **alobaris** formában hiányzik a fissura longitudinalis, a falx cerebri, a septum pellucidum, a corpus callosum. A thalamus osztatlan, a neurohypophysis és a bulbus olfactorius nem fejlődik ki. A **semilobaris** formában a frontoparietalis rész valamint az oldalkamrák nem válnak szét, csak az alsó harmad különül el. A **lobaris** formában az alsó képletek nem, de a féltekék elöl és hátul nagyrészt elkülönültek, a frontális szarvak kivételével a kamrák csaknem teljesen szétváltak, de tágultak, a cavum septi pellucidi hiányzik (56). A rendellenesség gyakran társul Patau- és Edwards-szindrómához.

Bronstein és Weiner közölt egy a 14. héten végzett rutin ultrasonographiával felismert alobaris holoprosencephaliás esetet. A vizsgálat során az oldalkamrák és a thalamusok fusióját, valamint félhold alakban megjelenő frontális kéregállományt tapasztaltak (7). Wong és munkatársai három a 10-13. gestációs hét között felismert alobaris holoprosencephaliás esetről számolnak be. Mindhárom magzat karyotypusa kóros volt: 18-trisomia, triploidia, 18p deletio-duplicatio (55).

### **Hasfali defectusok:**

A magzati gyomor ultrahangvizsgálattal először a 8-9. gestációs héten tehető láthatóvá, de a 12-13. héten már minden magzat esetében kimutatható.

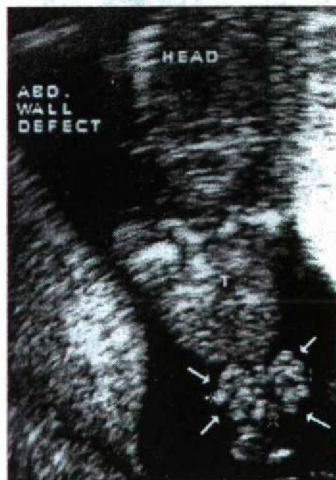


A 8-10. terhességi héten a középbél, 270°-os rotációja és hossznövekedése következtében, a köldökszinór kezdeti szakaszába nyomul, ott hyperechogen terimeként jelenik meg. Ez az úgynevezett physiologiás középbél herniatio, amely élettani esetben a 10-12. hét között a hasüregbe húzódik vissza (11).

### **Omphalocele (exomphalos):**

Omphalocele esetén a hasfal folytonossága következtében a hasüri szervek a középvonalban, a köldökgyűrűn keresztül az amnialis ürbe herniálódnak. Gyakorisága 1/6000 élveszületés. Előfordulása többnyire sporadikus, fejlődési rendellenességek és chromosomaanomáliák társulása viszont gyakori. A hasüregi szervek közül leggyakrabban a bélkacsok, a gyomor és a máj herniálódnak. A herniálódott szerveket kétrétegű hártya borítja, melynek külső rétegét az amnion, belső rétegét a magzati peritoneum képezi. Így a kitüremkedett szervek nem érintkeznek közvetlenül a magzatvízzel, azok morfológiailag és functionálisan épek maradnak. Fontos elkülönítése a physiologiás középbél herniatiótól. A rendellenesség nagysága változó a kis, néhány bélkacsot tartalmazó formáktól az egészen nagy kiterjedésű, a visceralis szervek többségét magába foglaló rendellenességig. Ritkán előfordulhat, hogy az amnioperitonealis hártya megreped és a kitüremkedett szervek a magzatvízbe kerülnek (56).

van Zalen-Sprock és munkatársai 14 magzatnál diagnosztizáltak omphalocelét a 11-14. terhességi hét között végzett ultrahangvizsgálat során. 8 esetben találtak megnövekedett NT vastagságot és ezek közül hét magzatnál chromosoma-rendellenesség igazolódott. Az utóbbi magzatoknál csak bélkacsok herniálódtak, a normál karyotipusú magzatoknál azonban májrézletet is tartalmazott a köldökszinórba boltosuló terime (58).



**5. ábra.**  
**Gastroschisis**

### **Gastroschisis:**

A gastroschisis (4. ábra) a hasfal paraumbilicalis destructiója és/vagy hiánya, melyen keresztül a visceralis szervek, többnyire bélkacsok (a máj rendszerint a helyén marad) előtüremkednek és a magzatvízben szabadon lebegnek. Előfordulása 1/10000 élveszületés, társuló rendellenességek alig fordulnak elő. Az elváltozás többnyire a köldökgyűrű jobb

oldalán jelenik meg, az előesett bélszakasz rövidebb, dilatált és a megszületés után a functiója nehezen vagy egyáltalán nem áll helyre. A kórkép praenatalis diagnózisra a normál helyzetű köldökgyűrű és a magzatvízben szabadon lebegő bélkacsok kimutatásán alapszik. Kushnir és munkatársai közöltek egy gastroschisis esetet. A 13 hetes magzatnál végzett ultrahangvizsgálat a köldökgyűrű jobb oldalán a magzatvízbe herniálódott karfiolszerű, szabadon lebegő bélkacsokat mutatott ki. A diagnózis a születés után igazolódott (26).

### **Hernia diaphragmatica:**

A diaphragma fejlődése a 9. gestációs héten fejeződik be. A rekesz tökéletlen záródása esetén hasi szervek herniálódnak a mellüregbe. Ez többnyire a physiologiás középbel herniatio során a köldökösinórba türemkedett bélszakasz hasüregbe való visszatérésekor következik be (10-12. hét), így a felismerés elvben ettől gestációs kortól lehetséges. A herniálódó gyomor illetve vékonybél a szívet dislocálja és a harántmetszeti képen együtt ábrázolódnak. A rendellenesség gyakran társul más malformatiókkal és chromosoma anomaliákkal (45, 48).

### **Body-stalk anomalia:**

A testnyél kialakulásának rendellenessége súlyos hasfalzáródási zavarhoz vezet, melyben a köldök és köldökösinór is hiányzik, illetve csökevényes formában van jelen, a hasüri szervek a hasüregen kívül a burokokban helyezkednek el. A köldökösinór hiányának következtében a magzat szorosan a placenta és a méhfal mellett helyezkedik el (36). Daskalakis 14 esetet közöl, melyeket a 10-14. hét között ismertek fel. Kiemeli, hogy a magzatok alsó testfele az extraamniális térben helyezkedett el (14).

### **A vese és a vizeletelvezető-rendszer rendellenességei**

A magzati vesék és mellékvesék transvaginalis transducerrel legkorábban a 11. terhességi héttől vizsgálhatók, a 12. héttől már csaknem minden esetben láthatóvá tehetők. A vesék echogenitása a 9. terhességi héten magas, de a korrall párhuzamosan csökken, ezzel szemben a mellékvesék echoszegény képletként jelennek meg. Rosati és Guariglia tanulmánya (40) szerint a magzati húgyhólyag a terhesség 11. hetében az esetek 78%-ában, a vizsgálatot 15-20 perc múlva megismételve az esetek 88%-ában volt ábrázolható.

### **Multicystás vesedysplasia:**

Az elváltozás lényege, hogy a metanephrogen szövet súlyos károsodása következtében a gyűjtőcsatornák és a nephronok cysticus tágulata jön létre, mely az érintett vese megnagyobbodásához, a veseparenchyma károsodásához vezet. Többnyire egyoldali (az esetek 2/3-ában), de előfordulhat kétoldali és ritkán segmentális formában is. A vesék normális parenchymája nem ábrázolható, helyükön szőlőfürtszerűen elhelyezkedő a második trimeszterben 10-20 mm-t is elérő cysták láthatók. (Ritkán főleg fiatalabb magzatokban előfordulhat, hogy a sok igen apró cysta megjelenése miatt a vese hyperechogen képet ad). A kétoldali formában a hólyagteltetés hiánya és a megjelenő oligohydramnion könnyítheti a felismerést.

Bronstein közölt egy esetet, melynél az egyoldali multicystás vesét a terhesség 12. hetében diagnosztizálta. A magzat karyotypusa normális volt (6).



Cullen és munkatársai egy 11 hetes magzat ultrahangvizsgálata során a vesék hyperechogen megjelenését tapasztalták. A születést követő UH vizsgálat igazolta a vesék multicystás elváltozását (13).

#### **Polycystás vese:**

A kórkép lényege, hogy a gyűjtőcsatornák cysticus tágulata következtében közel azonos méretű 1-2 mm-es apró cysták keletkeznek a medulla területén. Ultrahangvizsgálattal megnagyobbodott, echodens vesék láthatók, hólyagtelődés nincs. Elvben már embryonalis korban is felismerhető, de erre vonatkozó közlés csak egy 28 hetes korban diagnosztizált eset 11. heti vizsgálatáról készült videófelvétel retrospectív elemzéséről található (32).

#### **Hydronephrosis:**

A vesemedence és a kelyhek különböző mértékű tágulata a magzatok mintegy 1%-ában megfigyelhető. Enyhe pyelectasia kialakulhat különböző anyai hormonok magas serumszintje által eredményezett, a vizeletelvezető rendszert érintő simaizom relaxatio és az anyai vagy magzati hyperhydratio következményeként, így az esetek többségében visszafejődik. Ha a hydronephrosis háttérében az ureteropelvicus junctio obstrukciója vagy vesicoureteralis reflux áll, akkor az esetek jelentős részében progressiót mutat és a születés után sebészi terápiát igényel (32).

A vesemedence és a kelyhek tágulata koraterhességben viszonylag ritkán diagnosztizálható. Ennek oka valószínűleg az, hogy a vizelet elfolyását akadályozó szűkület, illetve elzáródás az első trimeszterben még nem feltétlenül okoz kifejezett dilatációt.

Hernádi az alacsony kockázatú terheseken praenatalisan felismert 4 hydronephrosisos eset közül csak egyet diagnosztizált a 12. héten végzett ultrahang-szűrővizsgálat során (19).

#### **Urethraobstructio:**

A magzati urethra elzáródása ritka fejlődési rendellenesség. Fiú magzatok esetében az elzáródást döntően hátsó urethrabillentyű okozza, míg lányoknál urethra-atresia következménye. Hasonlóan megacystist eredményez, de beidegzési zavar miatt a megacystis-microcolon-hypospadias syndroma és a caudalis regressió syndroma. A billentyű vagy elzáródás felett tölcészerűen tág urethra, vastag falú, tágult húgyhólyag, kétoldali hydroureter és hydronephrosis alakul ki. A hydronephrosis a veseparenchyma károsodását okozza, a vizeletürítés hiánya pedig oligohydramniont eredményez, ami tüdőhypoplasia, arc- és végtagdeformitás kialakulásához vezet.

Hernádi az általa 12. gestációs héten felismert urethra obstrukciós magzat transvaginalis transducerrel végzett vizsgálata során megnagyobbodott húgyhólyagot, az elzáródás felett jelentősen tágult urethraszakaszt, kétoldali uretertágulatot és hydronephrosist figyelt meg (20).

Urethraobstructio praenatalis diagnosisát követően az esetek egy részében lehetőség van terhermentesítő vesicocentesisre, illetve vesico-amnialis shunt beültetésével a magzati vizelet elvezetése folyamatosan biztosítható. A korai diagnosis lehetőséget ad ezen intrauterin beavatkozások tervezésére, szervezésére, így ezek még a vesék irreversibilis károsodásának kialakulása előtt elvégezhetők.



6. ábra. Urethraobstructio

#### **Veseagenesia:**

A kétoldali, életképtelenséget okozó veseagenesia előfordulásakor a vesék nem ábrázolódnak, a hólyagtelődés elmaradása, illetve a színkódolt Doppler-vizsgálattal igazolható arteria renalisok hiánya segít a diagnosis felállításában.

Egyoldali előfordulás felismerése az első trimeszterben nem könnyű, mert a mellékvese mérete is relatíve nagy. A hiányzó vese helyén látható mellékvese sonographiás képe azonban a megszokottól eltérő, csökkent echogenitású (42).

Oligohydramnion az első trimeszterben észlelt esetekben még nem alakul ki, ugyanis a terhesség korai időszakában a magzati vizelettermelés nem játszik olyan jelentős szerepet a magzatvíz mennyiségének alakulásában, mint később a terhesség folyamán (56).

#### **Szívfejlődési rendellenességek:**

A szívfejlődési rendellenességek a leggyakrabban előforduló congenitalis anomáliák közé tartoznak, születési prevalenciájuk 8/1000-re tehető. A cardialis defectusok a gyermekkorai halálozás több mint 50%-áért felelősek. A súlyos congenitalis szívfejlődési rendellenességek mintegy fele ma már a magzati életben kiszűrhető. A szűrés célja, hogy a súlyos, összetett, többszörös műtétet igénylő, vagy egyáltalán nem operálható anomáliákat felismerjük. Mivel a szív fejlődése a 13. gestációs hétre válik teljessé (51) és a jelenlegi felbontóképesség birtokában anatómiai viszonyainak megfelelő részletességű tanulmányozása egyébként is csak ezt követően érhető el, így a szív és érrendszeri anomáliák felismerése elsősorban a második trimeszteri ultrahangvizsgálat feladata. Azonban egyes durva szívfejlődési rendellenességek már az első trimeszteri vizsgálattal is diagnosztizálhatók.

Braihwaite tanulmánya szerint (4) a szív négyüregi-metszete a 12-13. gestációs héten végzett transvaginalis sonographiával az esetek 95%-ában vizualizálható. Bronstein vizsgálata szerint a jobb és a bal kamra mérete közel azonos, átmérőjük a terhesség 11. hetében mért 1,5 mm-ről a 13. hétre 3 mm-re nő. A szívátmérő a mellkas átmérőjének egy harmadát teszi ki és a terhesség során ez az arány nem változik (5). Megvastagodott



NT esetén a szív anomáliák lényegesen gyakrabban fordulnak elő, ezért ilyenkor a szív részletesebb vizsgálata indokolt.

Számos durva szívfejlődési rendellenesség 10-14. terhességi hét közötti diagnosztizálást ismertető közlés jelent meg.

Gembruch egy 11 hetes magzatnál diagnosztizált canalis atrioventricularis communis (CAVC) és teljes szívblokkot. A szív anomáliára utalt a NT megvastagodása és az állandósult bradycardia is (16).

Bronstein egy 13 hetes magzat ultrahangvizsgálata során kamrai septumdefectus és lovagló aorta fennállását tapasztalta, mely eltérések a Fallot-tetralógia lehetőségét vetették fel. Ezenfelül megvastagodott NT-át és omphalocelét diagnosztizált, a karyotipizálás 18 trisomiát mutatott. A megszakítás utáni patológiai vizsgálat igazolta a Fallot-tetralógia diagnosztizálását (6).

Achiron nyolc 10-12. terhességi hét között felismert szívfejlődési rendellenességben szenvedő magzat adatait közölte (1 tachycardia, 1 ectopia cordis, 1 Uhl-betegség, 2 CAVC és 3 VSD). Ezek közül hét esetben talált megvastagodott NT-t és pericardialis folyadékot, a karyotipus egy esettől eltekintve normális volt (1).

Más szerzők is beszámolnak a 11. és a 14. terhességi hét között végzett ultrahangszűrés során felismert szív anomáliákról. Bronstein öt, Gembruch tíz cardialis defectus diagnosztizálását ismertette (9, 16).

### Csontvázrendszeri- és végtagfejlődési-rendellenességek:

Annak ellenére, hogy a magzat vázrendszere és a csontok már a terhesség 11. hetében gyakran jól vizsgálhatóak, viszonylag kevés korai felismerésről számolnak be az irodalomban. Ennek oka valószínűleg az, hogy ritka rendellenességekről van szó, és a részletes vizsgálat igen felkészült vizsgálót és jelentős időt igényel. Souka összefoglaló tanulmánya (1. táblázat) a különböző szerzők által első trimeszterben felismert csontfejlődési rendellenességeket és azok diagnosztikus kritériumait foglalja össze (43). Annak ellenére, hogy a végtagok csontjait, beleértve a kéz- és lábcsontokat, viszonylag könnyen ábrázolhatónak tartják, meglehetősen kevesen számolnak be végtag anomáliák korai felismeréséről.

#### 1. táblázat

Csontosodási zavar típusa	Szerzők	Terhességi kor	Diagnózis
Achondro-genesis II	Fisk (1991) Soothill (1993)	11 12	rövid végtagok, NT↑
Thanatophor Dysplasia	Benacerraf (1988)	13	rövid, görbült végtagok, keskeny mellkas
Osteogenesis Imperfecta II	Stephens (1983) Bronstein (1992) Dimaio (1993)	13 14 13	rövid törött femur hypomineralizált koponya
Jeune Syndroma	Ben Am i (1997)	14	rövid femur NT↑
Robert syndroma	Otano (1993)	13,10,10	rövid végtagok
Jarcho-Levin Syndroma	Eliyahu (1997)	12,12,13	gerincdeformitás, NT↑
EEC syndroma	Bronstein (1993)	14	„rákolló-deformitás”, archasadék
FADS	Ajayi (1995) Hyett (1997)	12 13	ízületi kontraktúrák, NT↑



### **Rutin transvaginalis ultrahangvizsgálat a terhesség 11. hetében**

A Kecskeméti Megyei Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán 1995. január 1. óta végzünk első trimeszteri ultrahang-szűrővizsgálatokat. Az osztály ellátási területén élő, terhessége első trimeszterében jelentkező minden nőnek felajánljuk a 11. terhességi héten végzett hüvelyi ultrahangvizsgálatot. A gravidák a terhesgondozói hálózaton keresztül részletes felvilágosítást kapnak a vizsgálat körülményeiről, veszélytelenségéről és értelméről.

Annak ellenére, hogy a szűrővizsgálatot a terhesség 11. hetére hirdettük meg, a gravidák egy része ettől eltérő időpontban jelentkezett (9-14 hét).

Az első trimeszteri ultrahang-szűrővizsgálat a következő protokoll szerint történik. A vizsgálat a magzatok számának, életviszonyának, a placenta elhelyezkedésének, illetve a magzatvíz mennyiségének meghatározásával kezdődik. Ezt az amnion és a szikhólyag (méret, echogenitás) leírása követi. Ezután az embryo biometriai adatainak mérése történik (CRL, NT, BPD, FOD).

Az utóbbi két érték mérése közben, illetve azt követően vizsgáljuk a koponya anatómiáját, melyet a mellkas szerkezetének és a szívműködésnek az ellenőrzése követ. A has pásztázása során főként a gyomor és a vesék szerkezetét vizsgáljuk, illetve esetleges hasfalzáródási defectust keresünk. A köldökzsinór ábrázolása után a vizsgálat a végtagok és a gerinc részletes elemzésével fejeződik be.

Megvastagodott tarkótáji hygroma (NT>3 mm), illetve egyéb chromosoma-rendellenességre utaló jel esetén chorionboholy-mintavételt és direkt karyotypizálást végzünk.

A morfológiailag épnek talált magzatok esetében a terhesség 18., 30. és 37. hetében rutin transabdominalis ultrahangvizsgálat történik. A szülők kérésére végzett terhességmegszakítás a méhszáj laminaria-pálcikával végzett előtágítása után sulprostone (kétóránként 100 mcg im.) adagolásával történik, annak érdekében, hogy az abortum embriopathológiai feldolgozásra kerülhessen. Ugyancsak pathológiai vizsgálat történik spontán vetélések esetében, valamint minden újszülöttet gyermekgyógyász ellenőriz.

### **Eredmények:**

Az 1995. január 1-től 2002. december 31-ig terjedő időszakban 12833 terhességben 100 magzaton 137 anomalia és 38 chromosomaaberratiofelismerésre került sor az első trimeszteri ultrahangvizsgálat alkalmazásának eredményeként. (Mivel a terhesek egy része csupán a második és harmadik trimeszteri ultrahang-szűrővizsgálatokon jelent csak meg, ezek esetében nem volt lehetőség a rendellenességek korai felismerésére, így az ilyen gravidák adatait a magzati anomaliák trimesterenkénti felismerési arányának számításakor nem vettem figyelembe.) A 2. táblázat tartalmazza a felismert anomaliákat és a karyotypizálás eredményeit. 38 esetben találtunk a központi idegrendszert érintő malformatiót, hasfali defectust 11, csontváz-rendellenességet 3, vese- és húgyúti-anomaliát 4, szívfejlődési rendellenességet 7, egyéb rendellenességet 7 esetben diagnosztizáltunk.

A felismert 38 chromosoma-rendellenesség közül 35 esetben volt megfigyelhető a nuchalis translucencia megvastagodása (NT>3mm). Tehát a detectált chromosomaanomaliák 92,1%-ában a NT megvastagodása szerepet játszott diagnosis felállításában. A fennmaradó három esetben egyéb ultrahangjelek kimutatása miatt végeztek karyotypizálást. Az összesen praenatalisan felismert 49 chromosoma-anomaliás eset közül az előrehaladott anyai életkor miatt csak 11 esetben lett volna indokolt a



chorionboholy-mintavétel, illetve a karyotypizálás elvégzése. Tehát a 35 év feletti anyai életkor alapján történő szűréssel csak az esetek 22,4%-át lehetett volna felismerni.

**2. Táblázat: Magzati anomáliák szűrése a terhesség első trimeszterében (1995. jan. 1.-2002. dec. 31.)**

Anomália	N	Gestációs kor (hetek)	Karyotypus
Exencephalia (anencephalia) (+NT↑ 3 esetben)	12	9-14	21-es trisomia (1)
Exencephalia + spina bifida	4	11-14	
Exencephalia + omphalocele	1	11	
Holoprosencephalia+omphalocele	1	13	48,XX+18+21
Iniencephalia	3	11	
Meningoencephalocele	5	11-13	
Hydranencephalia + omphalocele	1	12	
Plexus chorioideus anomalia (később ventriculomegalia)	1	12	
Dandy-Walker syndrome	1	13	
Spina bifida (+NT↑ 2 esetben)	6	11-13	18-as trisomia (1)
Spina bifida + omphalocele	1	12	
Ectopia cordis + spina bifida + omphalocele	2	10,12	18-as trisomia (1)
Ectopia cordis	1	10	
Atrioventricularis (AV) septum defectus + NT↑	1	12	
Ventricularis septum defectus+NT↑	3	12-13	18-as trisomia (1) 21-es trisomia (1)
Omphalocele	3	12-14	
Omphalocele +NT↑	2	10,14	18-as trisomia (2)
Gastroschisis	1	13	
Urethraobstructio	2	11,12	
Pyelectasia-hydronephrosis+NT↑	2	12,14	21-es trisomia
Pyelectasia+echogen belek	2	12	46,XY/47,XY+21
Thoracoabdominopagus	2	9,12	
ADAM-sequentia (LBWC)	3	10-13	
Acardiacus (iker-B)	1	11	
Osteogenesis imperfecta II	1	12	
Végtaganomalia+NT↑	2	10 12	18-as trisomia X monosomia
Cheilognathopalatoschisis+NT↑	1	13	18-as trisomia
Cysticus hygroma - hydropsszal társuló 6 - regrediáló 6	12	9-13	Normális (10) 21-es trisomia (2)
Nuchalis oedema, cysticus hygroma	19	10,13 11,13 10-14 11-13 12 10 11	13-as trisomia (2) 18-as trisomia (2) 21-es trisomia (8) X monosomia (4) 47,XYY (1) 47,XXY (1) Triploidia (1)
Nuchalis oedema + Szikhólyaganomalia	2	9 10	13-as trisomia 21-es trisomia
Nuchalis oedema+ Echogen focus	2	11 12	X monosomia 21-es trisomia
<b>Összesen</b>	<b>100</b>	<b>Átlag 12 hét</b>	

### A praenatalisan felismert magzati anomáliák megoszlása/trimester

I. trimeszter  
52,3%



II-III.  
trimeszter  
47,7%

**5. ábra. Magzati anomáliák felismerési aránya/trimester (1995. jan.1. -2002 dec.31.)**

A 18., a 30. és a 37. terhességi héten további 91 magzat esetében találtunk különböző fejlődési rendellenességeket. A praenatalisan felismert anomáliák 52,3%-át diagnosztizáltuk az első trimeszterben (5. ábra).

38 rendellenesség nem került praenatalis felismerésre. Az első trimeszteri ultrahangvizsgálat szenzitivitása (100/229) 43,6%-nak adódott. A jelentős számú fel nem ismert rendellenesség miatt a hagyományos, középidőben végzett ultrahang-szűrővizsgálat nem nélkülözhető.

## II. ultrahang-szűrővizsgálat

Időpontja a 18-19. terhességi hét. Az egyes szervek topoanatómiai sajátosságainak kialakulása, valamint a magzat méretnövekedése ebben a terhességi korban már minden részletre kiterjedő értékelést tesz lehetővé. A vizsgálatot a terhesség 16. hetében levett anyai szérum-AFP -, (ill. hCG-) eredmény birtokában, transabdominalis transducerrel célszerű végezni [23, 36, 38]. A fejlődési és chromosoma-rendellenességre utaló gyanús jelek, kóros állapotok és a szabálytalan placentatio felismerését célzó szűrővizsgálatnak fokozott mértékű gondossággal kell megtörténnie, mert ennek eredménye a magzat további sorsát döntően meghatározhatja [10].

### A II. szűrővizsgálat protokollja

- Magzat(ok) száma, elhelyezkedése
- Koponya, arc
- Gerinc, nyaki regio
- Mellkasi szervek, szív (négyüregű)
- Hasi szervek (rekeszizom, hasfal, gyomor, belek, vesék, húgyhólyag)
- Végtagok
- Biometria (BPD, OFD, HC, APD, TAD, AC, FL)
- Lepény helyzete, köldökzsinór
- Magzatvíz mennyisége
- Arteria uterinák áramlásvizsgálata (magas kockázat esetén)

A megfelelő értékeléshez minden testrész ill. szerv részletes áttekintése szükséges [23, 38, 47].

Ahogy az első trimeszteri szűrővizsgálatok az érdeklődés középpontjába kerültek, a második trimeszteri szűrővizsgálatok szerepe kissé átvértékelődött. Ez utóbbiak jelentősége változatlanul fontos, hiszen a később kialakuló kóros képletek eleve nem ismerhetők fel



a terhesség korábbi időszakában. Jóllehet a fejlődési rendellenességek második trimeszteri morfológiai jegyei, diagnosztikus kritériumai az utóbbi évtizedekben többnyire jól körülhatároltá váltak, a II. ultrahang-szűrővizsgálat kapcsán kórismézésük (pl. a méretnövekedés, a csontosodás jellegzetességeinek változásából adódó jobb visualisatio, az oldalkamra/hemispherium arány terhesség előrehaladtával bekövetkező alakulása miatt) már jóval egyszerűbb, mégis néhány malformatio ekkor történő diagnosztikájának felállítása ma is kihívást jelent a prae-natalis diagnosztikával foglalkozó szakemberek számára.

Ezek közül részben gyakori előfordulásuk és többnyire súlyos kimenetelük miatt kiemelhető a cranio-spinalis anomáliák és a szívfejlődési rendellenességek jelentősége.

### **Spina bifida**

A cranio-spinalis anomáliák csoportjába elsősorban a velőcsőzáródási rendellenességek (VZR) valamint az agy fejlődési hibái tartoznak.

A velőcső záródási zavarai a leggyakoribb súlyos veleszületett malformatiók. Az embrionalis fejlődés elején (a fogamzást követő 21-29. napon) a velőlemezéből velőcső (neuralis cső) alakul ki.

Ha ez a folyamat zavart szenved, akkor a záródás elmarad, és a velőlemezéből fejlődő képletek nyitottak lesznek. A velőcsőzáródási rendellenességek 3 fő típusa – az anencephalia/exencephalia, a spina bifida és az encephalocele – közül az összes VZR eset 95%-át az első két forma teszi ki, az utóbbi (encephalocele) részesedése mindössze 5%. Előfordulási gyakoriságát földrajzi és etnikai tényezők is befolyásolják. Hazánkban a VZR születési prevalenciája a prae-natalis szűrések bevezetése előtt 3/1000 volt. Azóta a prae-natalis szűrésben részesített populációkban 60-80%-kal csökkent. A csökkenésben részben a javuló környezeti tényezők is szerepet játszanak (36).

A velőcsőzáródási rendellenességek közül a spina bifida áll leginkább az érdeklődés középpontjában, amit viszonylag gyakori előfordulása, a korai diagnosis nehézségei, a többnyire súlyos prognózis és az egyes terhességi korokhoz kapcsolódó eltérő teendők magyaráznak.

Az elváltozás gyanúját veti fel, ha a 16. terhességi héten vett anyai vérmintában a *se-AFP* értéke 2,5 MoM feletti értéket mutat.

A 18. héten végzett *ultrahang-szűrővizsgálat* során az esetek 90%-ában ismerhető fel az elváltozás. *Hosszmetszetben* a gerinc három párhuzamos vonala közül a hátsók az érintett szakaszon szétternek. *Harántmetszetben* az elváltozás síkjában a lateralis nyúlványok csontosodási magvai eltávolodnak egymástól és hátrafelé szélesen nyitott U vagy V formát látható. (A defectus felett a bőr és izomréteg többnyire hiányzik.) Gyakran elődomborodó cysticus hártya fedi (meningocele, myelomeningocele), mely a magzatvízben lebeg.

A kisebb defectusok esetében segítséget jelent a *koponyán észlelhető elváltozások* megfigyelése.

A születéskor csaknem mindig jelenlévő *ventriculomegalia* a második trimeszterben az esetek 70%-ában észlelhető.

A spina bifida jelenlétekor kialakuló alacsonyabb intraspinalis nyomás következtében az os frontale kétoldalt behorpad, ami a koponyának citrom alakot kölcsönöz („*citromjel*”).

A részben a foramen magnumba hernialódott kisagy banánszerűen az agytörzshöz nyomódva képezi a „*banánjelet*”, mely gyakran az Arnold-Chiari malformatio része. Ezen cranialis jelek kimutatása esetén 99%-ban spina bifida is található (30, 44, 11).



Ha az elvégzett vizsgálatok eredményei kétesek (magas se-AFP + negatív ultrahanglelet) magzatvíz-AFP meghatározás jön szóba, és a progressív ellátás keretében ismételt ultrahangvizsgálat indokolt.

A 20. (kivételesen 24.) hétig felismert esetekben, amennyiben a házaspár kéri, lehetőség van a terhesség megszakítására. A 24. hetet követően a koraszülés-inductio csak akkor jön szóba, ha gyorsan progrediáló hydrocephalus társul az elváltozáshoz, és a magzat rendellenessége a postnatalis élettel incompatibilisnek ítéltető.

### **Ventriculomegalia, hydrocephalus**

A cerebrospinalis folyadék normálisnál nagyobb mennyiségben való felszaporodása az agykamrarendszer következményes tágulatához vezet. Ez kialakulhat a liquor túltermelődése és/vagy felszívódási zavara illetve áramlásának bármely ponton való akadályoztatása miatt.

A dilatatio mértékétől és egyéb hatásaitól függően a kóros folyamatnak több fokozatát különböztetjük meg. Kezdetben a felszaporodott liquor az agykamrarendszer enyhébb fokú tágulatát idézi elő, ekkor **ventriculomegaliáról** beszélünk. Ha a ventriculomegalia fokozódik, az agyállomány elvékonyodik, s végül **hydrocephalus** jön létre, mely további morfológiai elváltozások (a csontos koponya méretnövekedése; macrocephalia, megalcephalia) kialakulásával jár együtt. (A ventriculomegalia kifejezést a praenatalis diagnosztikában a hydrocephalustól függetlenül is használjuk.) A rendellenesség születés kori praevalettiája: 0,3-2/1000.

A folyadék leggyakrabban az agykamrarendszerben halmozódik fel (hydrocephalus internus), de felszaporodhat a subarahnoidális térben is (hydrocephalus externus) (55).

A speciális formáktól eltekintve a kamrarendszer tágulata az oldalkamra hátsó szarvában észlelhető legkorábban, majd progressio esetén áttérjedhet a mellő szarvra, valamint a III. agykamrára is.

A praenatalis ultrahangdiagnosztikában az agykamratágulatnak több fokozatát szokás elkülöníteni. **Enyhe ventriculomegaliáról** vagy **borderline agykamratágulatról** akkor beszélünk, ha a 18. héten végzett ultrahangvizsgálat során az oldalkamra atriumának – a plexus chorioideus glomusának szintjében mért – szélessége 10-15 mm között van.

Ez az állapot fokozott kockázatot jelent egyes idegrendszeri és más anomáliák előfordulására, de sok esetben nem jár következménnyel. Gyakran ez az első jele a különböző eredetű agykárosodásoknak, így pl. az agy primaer fejlődési rendellenességeinek (obstruktív hydrocephalus, lissencephalia) vagy az infectio ill. hypoxia következményeként kialakuló destruktív laesióknak (periventricularis leucomalacia) (39). Ventriculomegaliára utaló jelként értékelendő az is, ha a 18. terhességi hét után az oldalkamra/hemisphaerium arány az 1/2-et meghaladja. Az agykamratágulat korai stádiumának felismerésére ez a módszer kevésbé pontos, mert nem veszi figyelembe, hogy a felszaporodó liquor cerebrospinalis először az oldalkamra medialis falát dislocálja a középvonal felé, tehát normális hányados ellenére a dilatatio már megkezdődhetett (36).

A borderline ventriculomegalia észlelésekor **TORCH vizsgálat** indokolt, és friss fertőzés esetén megfelelő kezelés javasolt. (Ezekben az esetekben előfordulhat, hogy a folyamat nem progrediál, sőt akár reverzibilis is lehet.) A **magzati karyotipizálás** mérlegelendő. Amennyiben az elváltozás bármilyen más ultrahangeltéréssel társul (proportionált magzati retardatio, poly/oligohydramnion, fossa posterior cysta, plexus chorioideus cysta, agy/arckoponya deformitas, szem-, orr-, szájüregi rendellenességek,



vitium, pyelectasia, a. umbilicalis singularis, kéz- és ujjrendellenesség, rövid femur/humerus) elvégzése feltétlenül indokolt. A borderline ventriculomegalia mellett észlelt kisebb agyi eltérések tisztázására válogatott esetekben magzati mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) jöhet szóba. (Ezen diagnosztikus eszköz magzati – életképeség határa előtti – alkalmazásának lehetőségei azonban még jórészt kidolgozatlanok.)

Negatív eredmények esetén később újabb ultrahangvizsgálatok végzése ajánlott, s a teendőket ezek eredménye – az esetlegesen kialakuló progressio mértéke – alapján határozzuk meg.

**Súlyos fokú oldalkamratágulat vagy hydrocephalus** esetén a kamra atriumának második és harmadik trimeszterben mért szélessége a 15 mm-t meghaladja. A dilatatio további fokozódásával az agyköpeny jelentős elvékonyodása következik be, s így a vizsgálófej mozgásakor a falx cerebri hártyszerű lebegése is megfigyelhető. Hydrocephalus kialakulásakor a biparietalis diameter is növekszik és 90 percentilis feletti értéket ér el (40). A súlyos oldalkamratágulat prognosisa kedvezőtlen. Amennyiben az elváltozás kifejezett progressiót mutat, a 20. (kivételesen a 24.) gestatiós hétig a házaspár kérésére lehetőség van a terhesség megszakítására. (Szóba jöhet a magzati ventriculomegalia in utero decompressiója, de ez a shuntműtét nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket.) A 24. hét után akkor indokolt a terhesség befejezése (koraszülés-inductio), ha a progressio szükségessé teszi – közvetlen a megszületés után történő beavatkozással – a ventriculoperitonealis (agyi oldalkamra – peritoneum) shunt mielőbbi beültetését. Így a liquor cerebrospinalis elvezetése megoldódik és az agyállomány decompressiója révén kedvező feltételek teremthetők a megfelelő neurológiai fejlődés számára. Nagy hydrocephalus szülési akadályt képezhet, ezért macrocrania esetén császármetszés végzése indokolt lehet. A koponya térfogatának megkisebbitése céljából történő cephallocentesis reménytelen esetben a császármetszés alternatívája.

### **Szívfejlődési rendellenességek**

Fontos a magzati szív szerkezeti felépítésének és a szívakciók ritmusának elemzése is. A négyüregi sík vizsgálatával a cardiális anomáliák szűrésében 40-50%-os szenzitivitás érhető el, mely a kiáramlási pályák ellenőrzésével további 20-30%-kal növelhető [25, 52]. Ha a szűrővizsgálat során a magzati szívfejlődés zavarára, vagy a szív működés elégtelenségére van gyanú, ill. egyéb fokozott kockázatot jelentő körülmény fennállása esetén a magzati szív részletes, speciális felkészültséget igénylő echocardiographiás vizsgálata feltétlenül indokolt [56].

Az ismertetett adatok elemzése alapján megállapítható, hogy a terhesség első trimeszterében végzett ultrahang-szűrővizsgálat hatékony módszer a fejlődési és chromosoma-rendellenességek felismerésére. A terhesség első harmadának végére a magzat szervei olyan fejlettségi fokot érnek el, hogy a jó felbontóképességet biztosító transvaginalis sonographia alkalmazásával azok anatómiai igényű elemzése rutinvizsgálat céljából is kivitelezhető. A 11-12 terhességi hét előtt egyrészt az embryogenesis folyamata még nem fejeződött be, másrészt a jelenleg rendelkezésre álló felbontóképesség sem elegendő a magzati szervek és szervrendszerek megfelelő részletességű tanulmányozására. A magzati ultrahang-anatómia helyes értelmezéséhez mélyreható fejlődéstani és sonoembryológiai ismeretek elsajátítása szükséges. Az ismert ultrahangjelek és diagnosztikus kritériumok mellett olyan eltérések is találhatók,

melyek a fejlődési rendellenességek kialakulásának korai fázisát jelzik, illetve chromosoma-anomaliákra fokozott kockázatot jelentenek.

**3. Táblázat: Praenatalisan felismert idegrendszeri érintő rendellenességek (1995-2002)**

Malformatio típusa	n	A praenatalis felismerés időpontja trimesterenkénti bontásban			I. trimeszteri szűrések száma
		I.	II.	III.	
Anencephalia/Exencephalia	22	13	9 (0)		13
Cephalocele (meningo-encephalocele)	5	5			5
<b>Exencephalia + Spina bifida</b>	6	4	2 (2)		6
Spina bifida	17	9	8(3)		12
Iniencephalia	3	3			3
Spina bifida + ventriculomegalia	10		9 (4)	1 ((0))	4
Ventriculomegalia	29	1	21 (8)	7 ((2))	11
Dandy-Walker-malformatio	3	1	1 (1)	1 ((0))	2
Arachnoidealis cysta	3		1 (1)	2 ((0))	1
Hydranencephalia	1	1			1
Holoprosencephalia	7	1	5 (0)	1 ((1))	2
Corpus callosum dysgenesis	2		2 (1)		1
Microcephalia	3		3 (1)		1
<b>Összesen:</b>	<b>111</b>	<b>38</b>	<b>61 (21)</b>	<b>10 ((4))</b>	<b>62</b>

( ): első trimeszteri szűrés is történt

(( )): első és második trimeszteri szűrés is történt

Az aneuploidiák korai felismerésének leghatékonyabb módja a nuchalis tranlucentia mérése, mely legoptimálisabban a terhesség 11-12. hetében valósítható meg, mivel a Down-kórral szövődött terhességek egy részében a 12-14. héten az NT regressiója miatt a szűrés már negatív eredményt mutat. A 14. hét után a magzat már gyakran kívül kerül a hüvelyi transducer látómezejéből, a vizsgálat körülményessé és a terhes számára is kényelmetlenné válik. Mindezek alapján a magzati fejlődési és chromosoma-rendellenességek korai szűrővizsgálatát a 11-13. terhességi hét között érdemes végezni. A módszer nagy előnye, hogy alkalmazásával a chromosoma-rendellenességek kiszűrése mellett a strukturális anomaliák korai felismerési aránya is jelentősen növelhető. A központi idegrendszeri érintő malformációk és a kiterjedt hasfali defectusok tekintetében



az első trimeszteri ultrahangvizsgálatok szenzitivitása az átlagosnál jelentősen nagyobb, így e rendellenességek felismerése elsősorban a terhesség első harmadában végzett ultrahangvizsgálat feladata. A korai diagnosznak köszönhetően a szülők kérésére végzett terminálás, annak számos előnyével, 4-6 héttel korábban történhet meg.

A terhesség első trimeszterében végzett ultrahangvizsgálat a magzati anomáliák szűrésében jelenleg a legkorábbi időszakban alkalmazható és egyben leghatékonyabb eljárás, a prae-natalis diagnosztika integráns részét képezi.

A jelentős számú fel nem ismert rendellenesség miatt a középideőben végzett rutin szűrővizsgálatokra továbbra is szükség van.

A megfelelően szervezett és kellő gondossággal kivitelezett szűrőprogram révén az idegrendszeri, tüdő-, vese-, csontváz-, bélrendszeri fejlődési rendellenességek, valamint a chromosoma-aberrációk korai diagnosisa mellett a congenitalis szívbetegségek felismerési aránya is növelhető.

Ennek eredményeként időben kerülhet sor a preventív intézkedések ill. megfelelő beavatkozások vagy gyógykezelés bevezetésére, tervezhető a további kivizsgálás menete és meghatározható a szülésvezetés legideálisabb időpontja és módja is.

Az aktuális teendőket szülész-genetikus-neonatólógus-gyermeksebész konzílium határozza meg.

Ezen gyakorlat alkalmazása mellett jelentősen csökkenthető a rendellenességekkel sújtott magzatok morbiditása és mortalitása.

#### 4. Táblázat: Praenatalisan felismert szívfejlődési rendellenességek (1995-2002)

Ectopia cordis	3
Ductus arteriosus agenesia	1
Univentricularis szív	1
Aorta stenosis	1
Pulmonalis atresia	1
Pitvari septumdefectus	1
Kamrai septumdefectus	3
Hypoplasiás bal szívfél sy.	2
AV septumdefectus	2
Ebstein anomalia	1
Fallot-tetralogia	1
Thoracoabdominopagus	2
Acardiacus (iker B)	1
<b>Összesen</b>	<b>20</b>

## **Irodalom**

1. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiah S, Hegesh J. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84:69-72
2. Antolín E, Comas C, Torrents M, Muñoz A, Figueras F, Echevarría M, Cararach M, Carrera JM. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for cromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:295-300
3. Bernard JP, Suarez B, Rambaud C, Muller F, Ville Y: Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation: direct and indirect ultrasonographic semeiology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:406-9
4. Braithwaite, J.M., Armstrong, M.A., Economides, D.L. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography, *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:82-85
5. Bronstein M, Siegler E, Eshcoli Z, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound measurements of fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation *Am J Perinatol* 1992;9:38-42
6. Bronstein M, Siegler E, Yoffe N, Zimmer EZ. Prenatal diagnosis of ventricular septal defect and overriding aorta at 14 weeks' gestation, using transvaginal sonography *Prenat Diagn* 1990;10:697-702
7. Bronstein M, Weiner Z. Early transvaginal sonographic diagnosis of alobar holoprosencephaly. *Prenat Diagn* 1991;11:459-62
8. Bronstein M, Yoffe N, Brandes JM, Blumenfeld Z. First and early second trimester diagnosis of fetal urinary tract anomalies using transvaginal sonography *Prenat Diagn* 1992;12:653-66
9. Bronstein M, Zimmer EZ, Milo S, Ho SY, Lorber A, Gerlis M. Fetal cardiac abnormalities detected by transvaginal sonography at 12-16 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1991;78:374-8
10. Brostein M, Zimmer EZ. Prenatal ultrasound examinations: for whom, by whom, what, when and how many? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:1-4.
11. Callen PW: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4<sup>th</sup> edition, New-York, W.B.Saunders Company (2000)
12. Chatzipapas IK, Whitlow BJ, Economides DL: The 'Mickey Mouse' sign and the diagnosis of anencephaly in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:196-9



13. Cullen MT, Green J, Whetham J, Salaifa C, Gabrielli S, Hobbins JC. Transvaginal ultrasonographic detection of congenital anomalies in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:466-76
14. Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJ, Nicolaides KH : Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:416-8
15. Fujiwaki R, Hata T, Hata K, Kitao M.: Intrauterine ultrasonographic assessments of embryonic development. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1770-4
16. Gembruch U, Knopfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3:310-17
17. Gembruch U, Knopfle G, Chatterjee M, Bald R, Hansmann M. First trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Obstet Gynecol.* 1990;75:496-8
18. Gupta JK, Bryce F, Lilford RJ. Management of apparently isolated fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49: 716-722.
19. Hernádi L. Töröcsik M. Screening for fetal anomalies in the 12<sup>th</sup> week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population *Prenat Diagn.* 1997;17: 753-759
20. Hernádi L.: Urethra obstructio praenatalis ultrahang diagnosisa a terhesség első trimeszterében *Orvosi Hetilap* 1996;137:2859-61
21. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RSM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-12 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:242-6
22. Hyett J, Perdu M et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Brit Med J* 1999;318:81-85.
23. ISUOG Education Committee. Update on proposed minimum standards for ultrasound training for residents in Ob/Gyn. 1996;8:363-365.
24. Johnson Sp, Sebire NJ, Snijders RJ, Tunkel S, Nicolaides KH: Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9:14-6
25. Kirk Js, Riggs TW, et al. Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol* 1994;84: 427- 431

26. Kushnir O, Izquierdo L, Vigil D, Curet LB,. Early transvaginal diagnosis of gastroschisis. *J Clin Ultrasound* 1990;18:194-7
27. Lin Y, Chang F, Liu C. Antenatal detection of hydranencephaly at 12 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1992;20:62-4
28. Lipitz A, Malinger G, Meizner I, Zalel Y, Achiron R. Outcome of fetuses with isolated borderline unilateral ventriculomegaly diagnosed at mid-gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 12: 23-26.
29. Marton T, Tanko A, Mezei G, Papp Z. Diagnosis of an unusual form of iniencephaly in the first trimester of pregnancy *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:549-51
30. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986;2: 72-74.
31. Nicolaides KH, Heath V, et al. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-315.
32. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM: *The 11-14-week scan*, London, ParthenonPublishing, (1999)
33. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:36-9
34. Orvos Hajnalka, Wayda Kornélia, Kozinszky Z., Katona Márta, Pál A., Szabó J.: Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses, The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol* 2002;101:124-128
35. Pachi A, GianottiA, Torcia F, de Prosperi V, Maggi E. Meckel-Gruber syndrome: ultrasonographic diagnosis at 13 weeks' gestational age in an at-risk case. *Prenat Diagn* 1989;9:187-90
36. Papp Z.: *Klinikai Genetika*, Golden Book kiadó, Budapest (1995)
37. Papp Z. *A szülészeti-nőgyógyászat tankönyve*, Semmelweis Kiadó, Budapest (1999)
38. Papp Z. *Szülészeti-nőgyógyászati protokoll*, Golden Book Kiadó, Budapest (1999)
39. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14: 320-326.
40. Pilu G, Perolo A, Falco P, Visentin A, Gabrielli S, Bovicelli L. Ultrasound of the fetal nervous system. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:93-103



41. Pilu G, Reece EA, Goldstein, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 250-255
42. Rosati P, Guariglia L.: Transvaginal sonographic assessment of the fetal urinary tract in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:95-100
43. Schrander-Stumpel C, Fryns JP. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines in clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr* 1998;157: 355-362.
44. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJ, Nicolaides KH: Presence of the 'lemon' sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:403-5
45. Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-6
46. Sherer DM, Hearn-Stebbins B, Harvey W, Metlay LA, Abramowicz JS. Endovaginal sonographic diagnosis of iniencephaly apertus and craniorachischisis at 13 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1993;21:124-7
47. Shirley IM, Bottomley F, et al. Routine radiographer screening for fetal abnormalities by ultrasound in an unselected low risk population. *Br J Radiol* 1992;65:564-569.
48. Souka AP, Nicolaides KH : Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:429-42
49. Szabó J. Gellén J. Szemere Gy.: First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:161-3
50. Szabó J., Gellén J., Szemere Gy: Az exencephalia/anencephalia ultrahang diagnosisa az első trimeszterben. *Orv Hetil.*1995;136:1783-1785
51. Szabó J.: Fejlődési és kromoszóma rendellenességek ultrahang szűrése az első trimeszterben, *Magyar Nőorvosok Lapja* 1994;57:385-386
52. Tegnander E, Eik-Nes SH, et al. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:372-380.
53. Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen M. A close look at early embryonic development with the high frequency transvaginal transducer *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988;159: 676-81

54. Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Raju S: Sonoembryology: an organoriented approach using a high frequency vaginal probe. *J. Clin. Ultrasound*, 1990;18:286-298
55. Tóth Z. A magzat fejlődési rendellenességeinek prenatalis ultrahang-diagnosztikája Kandidátusi értekezés, Debrecen (1984)
56. Tóth Z., Papp Z.: Szülészeti –Nőgyógyászati Ultrahang Diagnosztika, Golden Book kiadó, Budapest (2001)
57. van Zalen-Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First-trimester sonographic detection of neurodevelopmental abnormalities in some single-gene disorders. *Prenat Diagn* 1996;16:199-202
58. van Zalen-Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997;17:511-18
59. Whitlow BJ ,Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir R , Economides D.L. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:929-36
60. Whitlow BJ, Economides DL: The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11:258-61
61. Wong HS, Lam Yh, Tang MHY, Cheung LWK, Ng LKL, Yan KW. First-trimester ultrasound diagnosis of holoprosencephaly: three case reports. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13:356-9